

Aproximación al niño con fiebre recurrente

Berta López Montesinos

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

López Montesinos B. Aproximación al niño con fiebre recurrente. *Protoc diagn ter pediatri.* 2020;2:361-368.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

Los pacientes con fiebre recurrente presentan una historia de múltiples episodios de fiebre. Habitualmente han acudido a los servicios de urgencias sin recibir diagnósticos precisos y habiéndoles prescrito tratamientos antibióticos, en ocasiones innecesarios. Seguir un algoritmo de detección de posibles etiologías menos frecuentes entre cuadros más banales, es fundamental para el diagnóstico definitivo de estos pacientes. Un tratamiento precoz puede variar la evolución del cuadro y evitar complicaciones.

Palabras claves: fiebre recurrente; inmunodeficiencias; infecciones; autoinflamatorias; niños.

Approach to the child with recurrent fever

ABSTRACT

Patients with recurrent fever are those with a history of multiple episodes of fever. They have usually sought care in emergency services without receiving an accurate diagnosis and receiving prescriptions for courses of antibiotherapy that in some cases are unnecessary. Following an algorithm for the detection of potential but less frequent aetiologies in the context of common presentations is essential for the definitive diagnosis of these patients. Early treatment can change the outcome of disease and prevent complications

Key words: recurrent fever; immunodeficiencies; infections; autoinflammatory diseases; children.

1. INTRODUCCIÓN

En la consulta de Atención Primaria y en las urgencias de los hospitales, el pediatra se enfrenta con frecuencia a niños con episodios febriles recurrentes. La mayoría de las ocasiones el diagnóstico será de infección viral de repetición, pero detrás de este escenario se pueden ocultar otras etiologías menos frecuentes como¹:

- Infecciones poco habituales.
- Neoplasias.
- Enfermedades autoinmunes.
- Inmunodeficiencias.
- Enfermedades autoinflamatorias.

Se define **fiebre recurrente** como 3 o más episodios de fiebre, de duración variable, que se alternan con intervalos libres de síntomas de al menos dos semanas y durante un periodo mayor o igual a 6 meses² y **fiebre periódica**, fiebre recurrente en la que el intervalo entre los episodios es regular.

2. ETIOLOGÍA

La causa más habitual son las infecciones víricas autolimitadas de repetición, por lo que es importante conocer la normalidad de la frecuencia de los procesos infecciosos, que en la primera infancia pueden alcanzar hasta 12 al año, siendo la mayoría de ellos durante los meses de frío.

Sin embargo, cuando un niño se presenta en la consulta relatando procesos repetidos de fiebre debemos evaluarlo de una manera global intentando descartar las diferentes posibilidades

diagnósticas. Existen algunas claves que nos pueden orientar a pensar en estos cuadros¹:

- La frecuencia de las infecciones es mayor de lo normal para la edad del niño.
- Los padres refieren y se objetiva una llamativa periodicidad.
- Los cuadros febriles ocurren también en épocas en las que no hay una alta frecuencia de viriasis en la población.
- Los estudios microbiológicos son repetidamente negativos.

Un porcentaje pequeño de estos niños tendrá como diagnóstico final una enfermedad autoinmune, una inmunodeficiencia, una enfermedad autoinflamatoria o una neoplasia (**Tabla 1**).

3. DIAGNÓSTICO

La pregunta que nos hacemos ante un niño de estas características es: ¿cómo diferenciamos al paciente que tiene episodios febriles víricos secuenciales del niño cuya fiebre indica otro diagnóstico?

Un diario de fiebre y síntomas, recogido por los padres, es una de las herramientas más valiosas para los pediatras. Es de especial interés la variación o repetición de síntomas entre los episodios y la periodicidad de los mismos.

3.1. Anamnesis

Edad: el lactante mayor y el preescolar pueden tener más de 12-15 infecciones anuales, principalmente de vías respiratorias superiores,

Tabla 1. Posibles etiologías de la fiebre recurrente¹

<p>1. Infecciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virus • Bacterias
<p>2. Enfermedades reumáticas/autoinmunes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematoso sistémico (LES) • Dermatomiositis juvenil (DMJ) • Artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica • Vasculitis sistémicas/enfermedad de Behçet • Enfermedad de Crohn
<p>3. Enfermedades autoinflamatorias</p> <ul style="list-style-type: none"> • No hereditarias: AIJ sistémica, Síndrome PFAPA • Hereditarias: FMF, HIDS, TRAPS, CAPS, Granulomatosis sistémicas
<p>4. Inmunodeficiencias primarias (IDP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia cíclica
<p>5. Neoplasias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma, leucemia, neuroblastoma

CAPS: síndrome periódico asociado a la criopirina; **FMF:** fiebre mediterránea familiar; **HIDS:** síndrome de hiper-IgD; **PFAPA:** fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis cervical; **TBC:** tuberculosis; **TRAPS:** síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral; **VIH:** virus inmunodeficiencia humana.

siendo habitual 7 u 8, y disminuyendo a partir de los 5-6 años⁷.

Factores ambientales: el primer año de escolarización y tener hermanos mayores se asocian a exposición recurrente a gérmenes (sobre todo virus). El niño padecerá infecciones con mayor expresividad clínica que cuando, en años posteriores, ya esté inmunizado frente a los mismos.

Antecedentes familiares: historia familiar de inmunodeficiencias primarias (IDP), consanguinidad parental, familiares fallecidos a temprana edad, especialmente en varones (IDP

ligadas a X), antecedentes de autoinmunidad o cáncer, antecedentes familiares de fiebre recurrente, urticarias, amiloidosis o trasplante renal.

Gérmenes identificados pueden orientar diagnósticos (*Pseudomonas aeruginosa* o *S. aureus* en el aparato respiratorio sugieren fibrosis quística).

Características de los episodios febriles: lo más importante es la sospecha del cuadro, basándonos en una buena historia clínica:

- Inicio, temperatura máxima, periodicidad, duración del episodio, pródromos. Similitud entre los episodios. ¿Los padres son capaces de predecirlos? Clínica entre los episodios.
- Síntomas asociados:
 - Oculares: conjuntivitis, edema palpebral, uveítis.
 - Articulares: artritis, artralgias persistentes o transitorias.
 - Cutáneo: urticaria, petequias, eritema y su localización. Centrífugo o centrípeto. Aftas.
 - Abdominales: dolor abdominal, vómitos, náuseas y alteración de las deposiciones (estreñimiento o diarrea).
 - Adenopatías: localización.
 - Otros: si ha presentado algún episodio con hepatoesplenomegalia, ascitis, pericarditis, meningitis, cefalea, laparotomía exploradora por dolor abdominal. Retraso del desarrollo ponderoestatural o del rendimiento escolar.

- **Tratamientos** administrados y respuesta a los mismos: antiinflamatorios, corticoides, antibióticos...

3.2. Exploración física

Debe ser exhaustiva. Es preciso realizar una exploración física en los brotes y fuera de ella, para detectar la presencia o ausencia de aftas, adenopatías, artritis, faringitis...

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

4.1. Infecciones víricas

Los niños con infecciones virales de repetición se encuentran bien y presentan una exploración normal o con algún dato de infección respiratoria superior, siendo las analíticas normales.

4.2. Inmunodeficiencias primarias (IDP)

Las IDP son un grupo de enfermedades causadas por la alteración cuantitativa y funcional de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunológica³. La clasificación actual, de acuerdo con la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (UISI) define 9 grupos⁴:

1. Defectos combinados.
2. Defectos con rasgos sindrómicos o parte de síndromes complejos.
3. Defectos con predominio del déficit de anticuerpos.
4. Inmunodeficiencias por disregulación inmunológica.

5. Defectos congénitos en el número o función de los fagocitos.

6. Defectos en la inmunidad intrínseca e innata.

7. Enfermedades autoinflamatorias.

8. Defectos del sistema del complemento.

9. Fenocopias de las inmunodeficiencias.

Las enfermedades en las que predominan los defectos en la producción de anticuerpos suponen más de la mitad de los casos^{5,6}.

Es fundamental conocer los patrones de normalidad en número y localización de las infecciones en la población pediátrica sana de nuestro entorno.

Los **10 signos de alarma** que nos deben hacer sospechar una IDP⁷ (www.info4PI.org):

1. ≥ 6 -8 otitis medias agudas en un año.
2. ≥ 2 sinusitis graves en un año.
3. ≥ 2 meses con antibiótico con escasos resultados.
4. ≥ 2 neumonías en un año.
5. Retraso ponderoestatural.
6. Abscesos cutáneos profundos o viscerales recurrentes.
7. Aftas orales recurrentes en boca o infecciones micóticas en >1 año de edad.
8. Necesidad de antibiótico intravenoso para la curación de infecciones.

9. ≥ 2 infecciones graves incluida una sepsis.
10. Antecedentes familiares de IDP.

Dentro de ellas, destacar la **neutropenia cíclica**: síndrome neutropénico que suele heredarse de forma autosómica dominante asociándose a una mutación del gen *ELANE* (*elastase neutrophil expressed*). Esta mutación ocasiona la interrupción periódica de la producción celular mieloide en la médula ósea.

El cuadro clínico típico se caracteriza por episodios de fiebre recurrente y periódica cada 3 semanas, con una duración de 3-7 días, asociada a úlceras orales e inflamación orofaríngea. Se inicia desde el primer año de vida y característicamente pueden asociar celulitis perianal. En el hemograma detectamos una neutropenia $< 200/\mu\text{l}$ durante 3-5 días, con nadir antes del inicio de la fiebre. Entre los episodios los individuos se encuentran asintomáticos, las cifras de neutrófilos se normalizan y el desarrollo es normal⁷.

Para el diagnóstico se requieren hemogramas seriados, al menos 3 veces por semana (lunes, miércoles y viernes), durante 4-6 semanas, para confirmar el patrón cíclico⁸.

El tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos es eficaz para minimizar las infecciones y para acortar los ciclos de neutropenia. El cuadro mejora en la edad adulta y no está asociado a riesgo de malignidad.

4.3. Enfermedades autoinflamatorias

Son enfermedades caracterizadas por un incremento inflamatorio anormal mediado por células y moléculas del sistema inmune in-

nato asociado a una predisposición genética. Nos plantearemos este diagnóstico ante un paciente con fiebre recurrente que no encaja en los patrones anteriores y presenta síntomas y signos como: alteraciones cutáneas, serositis, artralgias o artritis, conjuntivitis o edema periorbitario, adenopatías o visceromegalia, manifestaciones clínicas desencadenadas por frío, vacunaciones, estrés, traumatismos, ayuno, menstruación... alteraciones neurológicas, elevación de reactantes de fase aguda y antecedentes familiares sugestivos.

El **síndrome PFAPA** es la entidad más frecuente enmarcada dentro de las enfermedades autoinflamatorias aunque es limitada, no es hereditaria y se desconoce su base genética. Es más frecuente en niños de 2-5 años y sus síntomas principales son: fiebre, que suele recurrir cada 21-28 días (“como un reloj”) y adenopatías, faringitis y aftas orales.

4.4. Enfermedades reumáticas

Dentro de las enfermedades reumáticas como causa de fiebre recurrente, destacamos lupus eritematosos sistémico (LES), dermatomiositis juvenil (DMJ), artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica, vasculitis sistémicas. Si nos guiamos a través del síntoma predominante, los signos guía se recogen en la **Tabla 2**.

4.5. Infecciones complejas

Es inusual que una infección única se presente como una fiebre recurrente durante un periodo de tiempo prolongado (podría ocurrir en infecciones profundas como un absceso abdominal o una osteomielitis). Otras infecciones, menos habituales, capaces de presentarse como fiebre recurrente son:

Tabla 2. Signos guía de enfermedades reumáticas⁷

Signo guía	Enfermedades autoinmunes	Otros hallazgos típicos
Eritema malar, aftas orales y citopenias	Lupus eritematoso sistémico	Afectación renal, síntomas neurológicos
Debilidad muscular y lesiones cutáneas (eritema heliotropo)	Dermatomiositis	Pápulas de Gottron, artritis, calcinosis
Exantema y artritis	Artritis idiopática juvenil sistémica	Hepatoesplenomegalia, adenopatías, pericarditis
Lesiones purpúricas, nódulos subcutáneos, <i>livedo reticularis</i>	Vasculitis sistémicas	Afectación renal (proteinuria, hematuria)

- **Malaria:** debe existir una historia de viajes a zonas endémicas, ciclos de fiebre cada 2-3 días y síntomas como ictericia, hemólisis o hepatoesplenomegalia. Las especies de *Plasmodium vivax* y *ovale* pueden originar formas latentes en el hígado y en el caso de *P. malariae* pueden presentar episodios febriles muchos años después del contacto.
- **Borrelia:** la infección por *Borrelia* (transmitida por la picadura de garrapata) se caracteriza por fiebre intermitente con escalofríos, sudoración, dolores musculares, hepatoesplenomegalia e ictericia. Inicialmente la fiebre recurre cada 5-7 días, pero poco a poco, se hace menos frecuente. El diagnóstico se puede realizar por observación de las espiroquetas o por PCR en sangre.
- **Brucella:** la infección por *Brucella melitensis* puede presentarse como fiebre recurrente asociada a un síndrome constitucional, artromialgias, dolor abdominal y cefalea. El diagnóstico se realiza mediante hemocultivo y serología.
- **Otras:** la leptospirosis, la tuberculosis y la fiebre tifoidea también podrían formar parte de este grupo, aunque su forma de presentación más frecuente es la fiebre prolongada.

6. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Según la sospecha diagnóstica realizaremos los siguientes estudios:

- Infecciones virales y complejas: frotis para virus y bacterias, hemocultivos, coprocultivos, urocultivos, hemograma. Serologías específicas, derivado proteico purificado (PPD) y gota gruesa.
- Inmunodeficiencias: hemograma (HMG) y cuantificación de inmunoglobulinas plasmáticas (Tabla 3). Con estas dos determinacio-

Tabla 3. Valores de referencia de inmunoglobulinas a distintas edades

	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
Recién nacido (término)	610-1500	1-4	6-30
3 meses	170-560	5-50	30-100
6 meses	200-670	8-70	30-100
1 año	330-1160	10-100	40-170
2-6 años	400-1100	10-160	50-180
7-12 años	600-1230	30-200	50-200
Adultos	680-1530	66-400	36-260

Fuente: Joliff CR, Lost KM, Stirvinis PC, Grossman PP, Nolte CR, Franco SM, *et al.* Referente intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3 and C4 as determined by rate nephelometry. *Clinical Chemistry*. 1982; 8:126-8.

Tabla 4. Score de Gaslini¹⁰

Síntomas durante episodios	Código (a multiplicar por el coeficiente)	Coeficiente
Edad de inicio	Meses	-0,067
Dolor abdominal	Nunca = 0 A veces o a menudo = 2 Siempre = 3	+1,494
Aftosis	Nunca = 0 A veces o a menudo = 2 Siempre = 3	-1,504
Dolor torácico	Nunca = 0 A veces o a menudo = 2 Siempre = 3	+1,958
Diarrea	Nunca = 0 A veces o a menudo = 2 Siempre = 3	+0,901
Historia familiar de fiebre periódica	Negativa = 0 Positiva = 1	+1,503

Score diagnóstico de Gaslini = $-(0,067 \times \text{edad al inicio}) + (1,494 \times \text{dolor abdominal}) - (1,504 \times \text{aftosis}) + 1,958 \times \text{dolor torácico} + (0,901 \times \text{diarrea}) + (1,503 \times \text{historia familiar})$.

nes podemos orientar el diagnóstico. Otras pruebas complementarias para el despistaje de inmunodeficiencias según la sospecha del tipo de inmunidad afectado serían⁷:

- Inmunidad humoral: HMG y fórmula leucocitaria, inmunoglobulinas, incluida la IgE, subclases de IgG, respuesta frente a antígenos (Ag) proteicos (tétanos/difteria), respuesta frente a neumococo, isohemaglutininas del grupo sanguíneo y linfocitos B.
- Inmunidad celular: linfocitos T, B, *natural killer* (NK) y respuesta a mitógenos/Ag.
- Defectos de la fagocitosis: neutrófilos absolutos, test de oxidación (centros especializados).
- Defecto del complemento: CH50, AP50.

- Enfermedades autoinflamatorias: diario de síntomas, HMG, IgD y reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y amiloide A sérico) en brote y fuera de él. Dado que el diagnóstico definitivo de estas entidades se realiza a través del estudio genético, se ha propuesto emplear el score de Gaslini (Tabla 4) como cribado para seleccionar al grupo de pacientes con fiebre periódica en los que estaría indicado. Este score clasifica a los pacientes según el riesgo (alto >1,32, bajo <1,32) para la indicación de test genético o seguimiento clínico respectivamente.

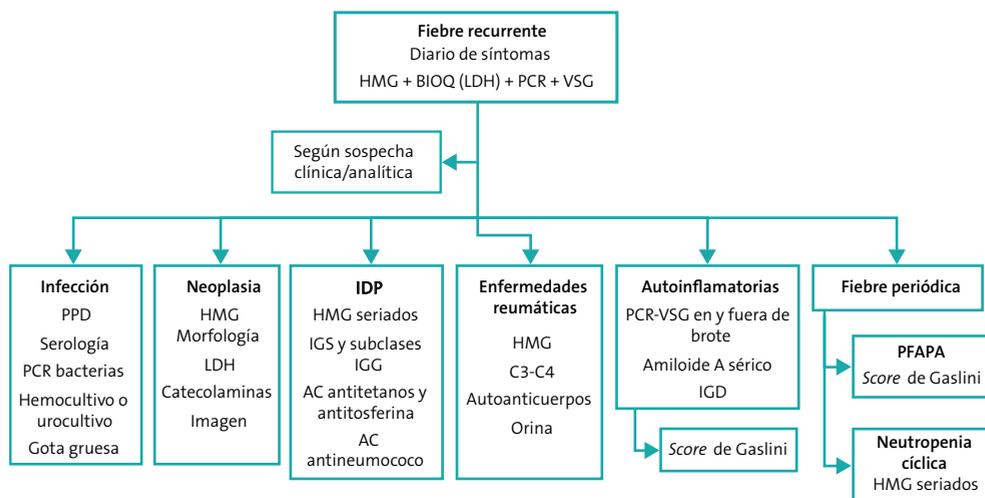
7. ACTITUD PRÁCTICA ANTE UN NIÑO CON FIEBRE RECURRENTE

Se propone un algoritmo de actuación en la **Figura 1**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez Treviño S, Ramos Polo E. De la fiebre periódica a los síndromes autoinflamatorios. *Bol Pediatr.* 2011;51:194-203.
2. Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect.* 2014;68:S83-93.
3. Español T, Hernández M, Giner MT, Casas C, Gurbindo D, Marco T, *et al.* Directory of diagnostic tests in primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2005;33:157-61.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, *et al.* The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018;38:129-43.
5. Rezaei N, Bonilla FA, Sullivan KE, de Vries E, Orange JS. An introduction to Primary Immunodeficiency.

Figura 1. Actitud práctica ante un niño con fiebre recurrente



AC: anticuerpos; BIOQ: bioquímica; HMG: hemograma; IDP: inmunodeficiencias primarias; IGS: inmunoglobulinas; LDH: lactatodeshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; PPD: Mantoux; VSG: velocidad de sedimentación globular.

ciency Diseases. En: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo L. Primary Immunodeficiency Diseases. 1.ª ed. Berlín: Springer; 2008. p. 1-38.

6. Notarangelo LD, Fisher A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, *et al.* International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiency. Primary immunodeficiency diseases: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1161-8.
7. Núñez Cuadros E. Diagnóstico diferencial de un niño con fiebre de origen desconocido. Fiebre prolongada. Fiebre recurrente. En: Continuum [en línea] [consultado el 03/07/2020]. Disponible en: https://continuum.aeped.es/files/curso_reumatologia/Material_descarga_unidad_5.pdf
8. Calvo Rey C, Soler-Palacín P, Merino Muñoz R, Saavedra Lozano J, Antón López J, Aróstegui JJ, *et al.* Documento de Consenso de la Sociedad de

Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. *An Pediatr (Barc).* 2011;74(3):194.e1-194.e16.

9. Dale DC. ELANE-Related neutropenia. En: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K (eds.). *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2002.
10. Pintado Muñoz M, Carbajo Ferreira AJ, París Bernardo L. Síndrome PFAPA: diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2015;8(2):64-71.
11. Gattorno M, Sormani MP, D’Ossualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, Federici S, *et al.* A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1823-32.